

Aus der pharmakologischen Anstalt der Universität Basel

Vorsteher: Prof. K. Bucher

Zum Mechanismus der Herzrhythmusstörungen nach Adrenalin

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung
der Doktorwürde der medizinischen Fakultät
der Universität Basel

vorgelegt von
Meinrad Schär
von Dürrenroth (Bern)
Basel 1955

Von der medizinischen Fakultät der Universität Basel genehmigt
auf Antrag von Prof. K. Bucher.

Datum der Promotion 22. September 1955.



ARCHIVES INTERNATIONALES

DE

Pharmacodynamie et de Thérapie

FONDÉES PAR

E. GLEY, Paris. et J. F. HEYMANS, Gand.

PUBLIÉES PAR

C. HEYMANS, Gand, éditeur.

et

U. G. BIJLSMA, Utrecht.

J. H. BURN, Oxford.

R. HAZARD, Paris.

G. LILJESTRAND, Stockholm.

P. Di MATTEI, Rome.

H. MOLITOR, Rahway.

D. W. RICHARDS, Jr., New York

E. ROTHLIN, Bâle.

AVEC LA COLLABORATION DE

M. Aiazzi Mancini, Florence; H. H. Anderson, San Francisco; S. Anitchov, Leningrad; E. Barany, Upsal; Z. Bacq, Liège; E. Beccari, Turin; J. M. Bellido, Toulouse; D. Bennati, Montevideo; J. G. Bock, Copenhague; J. Bordet, Bruxelles; J. J. Bouckaert, Gand; J. P. Bouckaert, Louvain; D. Bovet, Rome; F. Bremer, Bruxelles; F. Brücke, Vienne; R. Bruynoghe, Louvain; K. Bucher, Bâle; K. K. Chen, Indianapolis; J. Cheymol, Paris; M. Chio, Turin; V. H. Cicardo, Buenos Aires; H. H. Dale, Londres; M. J. Dallemagne, Liège; L. Dautrebande, Stanford; G. Dawes, Oxford; S. E. de Jongh, Leiden; J. M. Dille, Seattle; R. Domenjoz, Bâle; L. Donatelli, Naples; G. A. Emerson, Galveston; V. Erspamer, Bari; U. S. v. Euler, Stockholm; J. K. W. Ferguson, Toronto; H. Fredericq, Liège; Ed. Frommel, Genève; J. H. Gaarenstroom, Groningen; E. M. K. Geiling, Chicago; E. Gellhorn, Minneapolis; J. Giroux, Montpellier; P. Gley, Paris; L. S. Goodman, Salt Lake City; T. Gordonoff, Berne; A. Grevenstuk, Batavia; J. A. Gunn, Oxford; B. N. Halpern, Paris; H. Hermann, Lyon; W. Heubner, Berlin; W. R. Hess, Zurich; J. P. Hoet, Louvain; B. A. Houssay, Buenos Aires; B. Issekutz, Budapest; J. Jacob, Paris; A. Jarisch, Innsbruck; G. Joachimoglu, Athènes; L. N. Katz, Chicago; A. Knoppers, Amsterdam; Th. Koppányi, Washington; O. Kraye, Boston; J. La Barre, Bruxelles; Chauncey D. Leake, Galveston; L. Lendle, Göttingen; O. Loewi, New York; A. Loubatières, Montpellier; G. Ludany, Budapest; A. Lumière, Lyon; P. Mascherpa, Pavie; D. I. Macht, Baltimore; A. S. Marrazzi, Army Medical Center; L. Massart, Gand; F. Mercier, Marseille. K. O. Möller, Copenhague; G. Moruzzi, Pise; P. Niccolini, Pise; P. Nolf, Bruxelles; G. Peeters, Gand; E. Pick, New York; R. K. Richards, North Chicago; A. F. Richardson, Emory; J. Roskam, Liège; G. B. Roth, Washington; A. Ruyssen, Gand; P. Rylant, Bruxelles; M. H. Seevers, Ann Arbor; J. A. Shannon, New York; A. Simonart, Louvain; T. Sollmann, Cleveland; L. C. Soula, Toulouse; M. L. Tainter, New York; C. H. Thienes, Los Angeles; L. Tocco, Palerme; E. Trabucchi, Milan; B. Uvnäs, Stockholm; F. G. Valdecasas, Barcelone; H. B. van Dycke, New York; v. Vamossy, Budapest; G. Vinci, Messine; R. P. Walton, Charleston; H. Weese, Wuppertal; M. Wierzechowski, Lodz; W. Wilbrandt, Berne; C. V. Winder, Detroit.

Publiées avec le concours de la Fondation Universitaire de Belgique et du Gouvernement Belge.

VOLUME XCIII, FASCICULE III-IV

ZUM MECHANISMUS DER HERZRYTHMUSSTÖRUNGEN NACH ADRENALIN

VON

M. SCHÄR

(Arch. int. Pharmacodyn.)

SECRÉTARIAT DE LA RÉDACTION

3, Albert Baertsoenkaai

GAND

OFFICE INTERNATIONAL DE LIBRAIRIE

184, Rue de l'Hôtel-des-Monnaies

BRUXELLES

1953

Les « *Archives internationales de pharmacodynamie et de thérapie* » publient des travaux originaux de caractère expérimental en langue allemande, anglaise, espagnole, française, italienne ou néerlandaise.

Les *manuscripts* doivent être fournis dactylographiés sous forme *ne varietur*. Lorsqu'une communication préliminaire a été publiée, il en sera fait mention dans une note en bas de la première page du travail *in extenso*.

Chaque travail sera suivi d'un court *résumé* des conclusions. Les *citations bibliographiques* seront réunies à la fin du travail sous une rubrique « Bibliographie » et non placées en bas des pages. Chaque citation comprendra : nom et initiales de l'auteur, titre abrégé du périodique, année, tome (à souligner dans le manuscrit) et page.

Le nombre des *figures* et des *tableaux* doit être limité au minimum indispensable.

Ne pas publier deux fois les mêmes données, une fois sous forme de tableaux, une fois sous forme de courbes.

Cinquante *tirés à part*, avec couverture, sont offerts aux auteurs. Un plus grand nombre de tirés à part peut être commandé à la Rédaction lors de l'envoi du manuscrit ou des épreuves.

Les *manuscripts* doivent être adressés à : Mr. le Prof. Dr. C. Heymans, Institut de Pharmacodynamie, 3, Albert Baertsoenkaai, Gand (Belgique).

Quatre fascicules des *Archives* forment un volume d'environ 500 pages. Prix du volume : 450,- francs belges, port compris. Volumes antérieurs (1-87) : 450,- francs belges.

On s'abonne par volume au Secrétariat de la Rédaction, 3, Albert Baertsoenkaai, Gand (Belgique) ou chez les libraires.

De „*Archives internationales de Pharmacodynamie et de Thérapie*” publiceren de oorspronkelijke en proefondervindelijke werken in Duits, Engels, Frans, Nederlands, Italiaans of Spaans.

Manuscripten moeten getikt en volledig persklaar worden gezonden. Als een voorafgaande nota werd gepubliceerd, moet dit beneden de eerste bladzijde van het uitvoerig werk vermeld worden. Een korte *samenvatting* der conclusies moet de publicatie sluiten.

De *bibliographische* citaten moeten op slot van het werk onder een afzonderlijk rubriek en niet beneden de bladzijden vermeld worden. Elk bibliographisch citaat omvat : naam, beginletters van voornamen, afgekorte naam van het tijdschrift, jaargang, band (te onderstrepen in het manuscript) en bladzijde. Het aantal *figuren* en *tabellen* moet tot het volstrekt noodzakelijke beperkt worden. Dezelfde gegevens mogen niet eens in kurven en een tweede maal in tabellen medegedeeld worden.

De schrijvers hebben recht op 50 kosteloze *overdrukken*. Bijkomende overdrukken kunnen bij het opsturen van het manuscript of bij het terugsturen der drukproeven aan het Secretariaat der Redactie besteld worden.

De *manuscripten* kunnen worden toegesonden aan : Prof. Dr. C. Heymans, Pharmacologisch Instituut, 3, Albert Baertsoenkaai, Gent (Belgie).

Vier boekdelen van het Tijdschrift vormen een band van ongeveer 500 bladzijden. Prijs per band : 450,- belgische franken, port inbegrepen. Vorige banden (1-87) : 450,- fr.

Men abonneert zich per band bij het Secretariaat der Redactie, 3, Albert Baertsoenkaai, Gent (Belgie) of bij de boekhandelaars.

ZUM MECHANISMUS DER HERZRHYTHMUSSTÖRUNGEN NACH ADRENALIN

With Summary

VON

M. SCHÄR

(Eingegangen am 6-10-1952).

Adrenalin erhöht bekanntlich die Erregbarkeit der untergeordneten Reizbildungsstellen im Herzen. Diese Wirkung dürfte zu einem guten Teil dafür verantwortlich sein, dass Adrenalin in grösseren Dosen zu Herzhrythmusstörungen führt. Ausserdem aber scheint auch die periphere Widerstandserhöhung und die daraus resultierende Mehrbelastung des Herzens mit eine Rolle zu spielen. Wenn man nämlich diese Mehrbelastung mechanisch verhindert — etwa dadurch, dass man an die Aorta abdominalis einen Blutdruckstabilisator anlegt — so können sehr viel höhere Adrenalindosen zugeführt werden, ohne dass Rhythmusstörungen auftreten (MOE et al.).

Adrenalin erhöht den peripheren Widerstand im Körperkreislauf, währenddem es den Widerstand im Lungenkreislauf sozusagen nicht verändert (Lit. 1). Demnach ist durch die Anordnung von MOE und Mitarbeitern eine *einseitige* Mehrbelastung des Herzens verhindert worden. Wenn dadurch gleichzeitig das Entstehen von Rhythmusstörungen verhindert wurde, so kann man sich fragen, ob nicht vielleicht gerade auch das Moment der Einseitigkeit in der Herzbelastung, die ungleiche Belastung rechts und links, ein Faktor ist, der das Entstehen von Rhythmusstörungen erleichtert. Dieser Frage soll im folgenden experimentell nachgegangen werden.

METHODE

Wenn man untersuchen will, ob die Tatsache der Ungleichheit der Belastung der rechten und der linken Herzhälfte das Auftreten der

Rhythmusstörungen erleichtert hat, so müsste man den Grad dieser Ungleichheit variieren können. Dies kann jedoch nicht durch Variation der Adrenalinmengen geschehen, denn dann wäre auch die andere wichtige Komponente, die erregende Wirkung des Adrenalins auf die untergeordneten Reizbildungszentren, zwangsläufig mit verändert. Wir sind deshalb anders vorgegangen. Anstatt die Belastung selbst zu variieren, haben wir die Herzen kurz vor der Belastung in mehr oder weniger starkem Masse künstlich *geschädigt*. Eine gleiche Leistung, von einem geschädigten Herzen verlangt, wird eine grössere Belastung für dasselbe bedeuten. Die genaue Zuordnung einer Vorschädigung zu einer Mehrbelastung ist für unsere Fragestellung entbehrlich. Sie wäre wohl auch kaum exakt anzugeben. Wichtig ist nur, dass man den Grad der Vorschädigung irgendwie quantitativ erfassen kann, und dass man vor allem differenzieren kann, inwiefern die Vorschädigung die linke und inwiefern sie die rechte Herzhälfte betrifft. Diese beiden Erfordernisse aber sind erfüllt, wenn man das Coronargefässsystem mit vielen kleinen Korpuskeln embolisiert. Je stärker ein Herzabschnitt von Emboli befallen ist, umso stärker muss er geschädigt sein (wobei wir uns wiederum darüber klar sind, dass zwischen der Zunahme der Embolisierungsdichte und der Zunahme der Schädigung keineswegs lineare Abhängigkeiten bestehen). In Vorversuchen haben wir die Lokalisation der Emboli in Abhängigkeit vom Injektionsort untersucht. Bei Injektion der Korpuskeln in die rechte Coronararterie wurden der rechte Vorhof, die rechte Kammer und das dorsale Drittel der Kammerscheidewand embolisiert. Bei Injektion in die linke Coronararterie waren der linke Vorhof, die linke Kammer und die ventralen zwei Drittel der Kammerscheidewand befallen. Demnach dürfte durch gezielte Injektion in eine Coronararterie eine ziemlich elektive Schädigung von nur einer Herzhälfte möglich sein. Da die verwendeten Korpuskeln mit einem Radioisotop markiert sind, ist die Embolisierungsdichte der beiden Herzhälften nachträglich am toten Tier leicht festzustellen (Details siehe unten).

Als embolisierende Korpuskeln wurden wasserunlösliche Kügelchen vom spezifischen Gewicht des Blutplasmas und einem mittleren Durchmesser von 30 Mikren (minimal 26, maximal 33) verwendet. Sie waren mit dem radioaktiven ^{32}P markiert. Das Prinzip ihrer Herstellung ist in früheren Mitteilungen unseres Institutes in extenso beschrieben (Lit. 5). Hier soll nur der Vollständigkeit halber noch beigefügt werden, dass der in Lit. 5 beschriebene Fraktionierungsprozess sehr stark beschleunigt werden kann dadurch, dass man dem Wasser etwas Netzmittel beifügt. Weiterhin hat sich gezeigt, dass bei längerer Auf-

bewahrung der Kügelchen in Wasser der Phosphorsäurecetyl ester allmählich auskristallisieren kann, was den Kügelchen ein „stacheliges“ Aussehen verleiht. Die Kügelchen sind daher prinzipiell in trockenem Zustande aufzubewahren. Falls trotzdem einmal etwas Ester auskristallisiert ist, genügt es, die Kügelchen für 2-3 Minuten in Chloroform zu bringen, um sie wieder vollständig rund zu machen.

Versuchstiere waren Kaninchen von ca. 2 kg Gewicht, in Urethan-narkose (1,4 g/kg; 20 %ig; s.c.). Von der Carotis sinistra aus wurde eine Hohlsonde vorgeschoben und — bei geschlossenem Thorax — mit ihrer Spitze möglichst direkt vor die Abgangsstelle der rechten oder linken Coronararterie dirigiert. Dann wurden die zur Vor-schädigung des Herzens bestimmten Kügelchen (im ganzen etwa 300.000; in 0,5 ml Ringerlösung) innert 15 Sekunden injiziert. Nach der Injektion wurde die Sonde sofort wieder herausgezogen und unmittelbar anschliessend — d.h. 10-20 Sekunden nach der Kügelchenapplikation — Adrenalin in die Vena jugularis sinistra infundiert, mit einer Geschwindigkeit von 25 Gamma/kg/min. Die Adrenalininfusion wurde während 10 min. fortgeführt. Während dieser Zeit wurde das Elektrokardiogramm (Ableitung II) und der Druck in der Arteria femoralis fortlaufend registriert. Vorversuche hatten ergeben, dass, wenn Rhythmusstörungen überhaupt auftraten, dies in den ersten 10 Minuten der Adrenalininfusion der Fall war.

Die Wirkung auf den Herzrhythmus wurde am EKG nach folgendem Schema (O, A, F) charakterisiert:

„O,, bedeutet, dass während der ganzen Dauer der Adrenalininfusion keinerlei Rhythmusstörungen aufgetreten sind (mit Ausnahme von vereinzelt, seltenen Extrasystolen.

„A,, bedeutet, dass während mindestens 30 Sekunden ununterbrochen deutliche Arrhythmie bestanden hatte. Es konnte sich dabei gehandelt haben um stark gehäufte ventrikuläre Extrasystolen, ev. Bigeminie, Vorhofflattern oder AV-Knoten- oder Bündelstammrhythmus. Andere Rhythmusstörungen wurden selten beobachtet. Abb. 1 und 2 zeigen je ein Beispiel von Bigeminie und AV-Knoten- oder Bündelstammrhythmus. Wenn solche Störungen überhaupt auftraten, so hielten sie immer über mindestens 30 Sekunden (meist aber über 1-2 Minuten) ununterbrochen an. Sie traten vor allem in der zweiten bis vierten Minute nach Beginn der Adrenalininfusion auf.

„F,, bedeutet Kammerflimmern (Abb. 3). Auch diese schwerste Rhythmusstörung hielt immer während mindestens 30 Sekunden an.

Anschliessend wurden die Tiere getötet, das Herz herauspräpariert, gut gewaschen und dann in seine rechte und linke Hälfte zerlegt. Die

Kammerscheidewand wurde zu zwei Dritteln dem linken, zu einem Drittel dem rechten Herzen zugeteilt. Dann wurden beide Herzhälften getrennt verascht, auf Radioaktivität untersucht und daraus die Anzahl

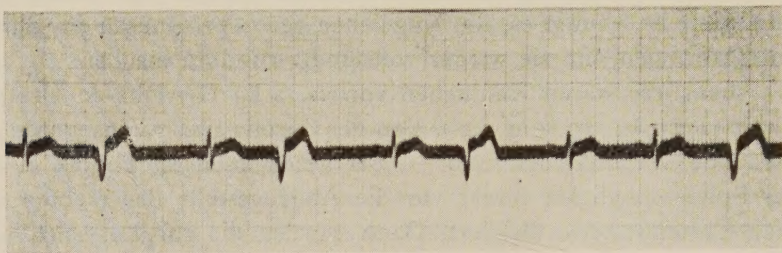


ABB. 1: Bigeminie

der darin enthaltenen Kügelchen zurückerrechnet. In der Tab. 1 ist angegeben, wie gross die mittlere Embolisierungsdichte des Herzens im Gesamten war (Kolonne d), und dann vor allem wie gross sie in der

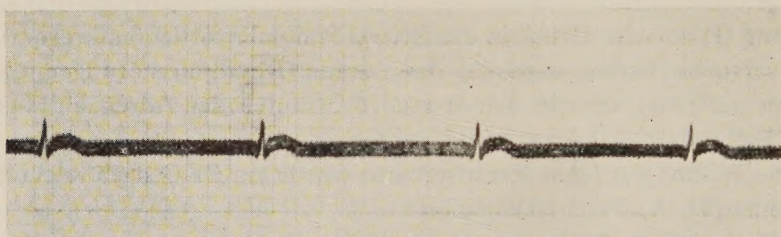


ABB. 2

AV-Knoten- oder Bündelstammrhythmus (P-zacken nicht sichtbar)

rechten (Kolonne e) und in der linken (Kolonne f) Herzhälfte war. Es kann bei der angewandten Methode nicht verwundern, dass nur ein kleiner Teil der 300.000 in den Bulbus aortae injizierten Kügelchen

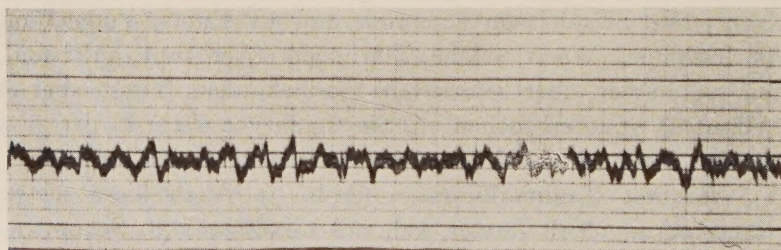


ABB. 3: Kammerflimmern

ins Herz gelangte, nämlich im Mittel nur etwa 5 %. Die genauen Prozentwerte sind für jeden Versuch in der Kolonne g der Tab. I angegeben.

TABELLE I

	Tier		Blutdruck (in mm Hg)			Embolisierungsdichte				E K G- befund
	No.	Gewicht (in kg)	a.	b.	c.	d.	e.	f.	g.	
I ca. 3800/g	48	2,4	80	68	124	4590	4040	4920	9,3 %	F
	42	2,1	82	74	150	4500	9670	5000	8,0 %	A
	43	2,0	78	90	160	3880	4060	3840	6,7 %	A
	50	2,0	56	42	88	3740	5560	2610	5,8 %	F
	45	2,1	82	74	144	3530	3180	3770	5,8 %	A
	37	2,2	70	50	138	3480	2190	4240	6,6 %	A
	46	2,0	72	64	112	3290	5100	2140	5,2 %	A
	40	2,2	106	80	120	3270	4440	2780	5,9 %	A
II ca. 2700/g	49	1,9	82	64	96	3200	3590	2920	4,4 %	O
	47	1,9	70	54	102	3150	4080	1860	4,2 %	A
	24	2,2	70	45	110	2800	7500	650	5,3 %	F
	23	2,1	70	50	70	2660	1840	3200	4,9 %	O
	36	2,2	106	40	150	2600	1440	3330	4,8 %	F
	33	2,0	60	50	120	2600	3700	2100	4,5 %	A
	41	2,1	95	80	135	2530	4270	1370	4,2 %	A
	31	1,9	70	40	100	2170	3150	1700	3,5 %	O
III ca. 1450/g	34	1,9	54	60	120	2130	1560	2430	3,1 %	O
	30	2,1	60	50	130	1550	1420	1640	2,6 %	O
	26	2,3	95	60	140	1480	1820	1270	3,8 %	A
	29	2,0	55	40	80	1480	1680	1400	2,3 %	O
	35	2,1	92	40	98	1460	1070	1650	2,1 %	O
	39	2,1	110	120	150	1450	940	1700	2,2 %	O
	28	2,1	62	30	100	1150	700	1400	1,9 %	F
	32	2,2	60	70	136	940	1220	790	2,0 %	O

a = Blutdruck unmittelbar vor der Embolisierung

b = Blutdruck unmittelbar nach der Embolisierung

c = Unter der Adrenalininfusion maximal erreichter Blutdruck (ca. 2 Min. nach Infusionsbeginn erreicht)

d = Anzahl Kügelchen pro Gramm Gesamtherz

e = Anzahl Kügelchen pro Gramm rechte Herzhälfte

f = Anzahl Kügelchen pro Gramm linke Herzhälfte

g = Anteil der im Herzen aufgefundenen Kügelchen (in Prozenten der gesamthaft injizierten 300.000)

EKG: O = keine Rhythmusstörungen;

A = gehäufte Arrhythmien (siehe Methodik);

F = Kammerflimmern.

ERGEBNISSE

Die Versuchsergebnisse sind in der Tabelle 1 zusammengestellt. Die Versuchsserie umfasst 24 Kaninchen. Sie sind in der Tabelle derart aufgeführt, dass die Embolisierungsdichte des Herzens in toto (Werte der Kolonne „d,“) von oben nach unten abnimmt. Es ist dadurch leicht zu erkennen, dass Rhythmusstörungen umso eher auftreten, je stärker das Herz embolisiert ist. Dies wird besonders deutlich, wenn man drei gleich starke Gruppen zu je 8 Tieren bildet (Gruppen I, II und III in Tab. 1). In Gruppe I, deren Herzen eine mittlere Embolisierungsdichte von 3800 pro Gramm Gesamtherz aufwiesen, haben alle Tiere auf die Adrenalinzufuhr mit Rhythmusstörungen reagiert. In Gruppe II (2700 Emboli pro Gramm Herz) haben nur noch fünf von 8, und in Gruppe III (1450 Emboli pro Gramm Herz) nur noch zwei von 8 Tieren Rhythmusstörungen gezeigt. Der Vollständigkeit halber soll noch erwähnt sein, dass die Embolisierung allein (ohne nachfolgende Adrenalininfusion) zwar wohl zu einem kurzdauernden Blutdruckabfall (siehe Kolonne „b,“ der Tab. 1), nie aber zu Rhythmusstörungen geführt hat. Desgleichen hat auch die Adrenalininfusion allein (ohne vorgängige Embolisierung) nie Rhythmusstörungen hervorgerufen.

Die eben erwähnte Betrachtung hat zunächst einmal ergeben, dass Adrenalin am embolisierten Herzen tatsächlich leichter zu Rhythmusstörungen führt. Es fragt sich nun, ob im Rahmen dieser erhöhten Disposition eine ungleich starke Embolisierung der rechten und der linken Herzhälfte überdies eine zusätzliche Erhöhung der Arrhythmiebereitschaft bedeutet. Zur Abklärung dieser Frage dürften die Gruppen II und III der Tab. 1 herangezogen werden. Sie umfassen offenbar gerade die kritischen Embolisierungsdichten. Ist der Kügelchenbefall wesentlich stärker (wie z.B. in Gruppe I), so treten in jedem Falle Arrhythmien auf; ist er andererseits wesentlich schwächer, so sind Arrhythmien überhaupt nicht mehr zu erhalten.

Die Reaktion der 16 Tiere der vereinigten Gruppen II und III ist in Abb. 4a bildlich dargestellt. Bei einem mittleren Befall von 2080 Emboli pro Gramm Gesamtherz ist es in sieben von 16 Fällen zu Arrhythmien gekommen. In Abb. 4b sind diese gleichen 16 Fälle aufgeteilt in solche, deren beide Herzhälften eher gleichstark und solche, deren beide Herzhälften deutlich verschieden stark embolisiert sind. Die 11 Tiere ⁽¹⁾, bei denen der Unterschied in der Embolisierungs-

(1) No. 23, 26, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 39, 49.

dichte rechts und links kleiner als 1 : 2 (im Mittel 1 : 1,5) ist, sind in einem besonderen Säulenabschnitt (dem oberen) zusammengekommen; die 5 Tiere ⁽¹⁾ mit einem grösseren Unterschied als 1 : 2 (im Mittel 1 : 4,2) bilden den unteren Säulenabschnitt. In der Darstellung wird nicht unterschieden, ob die rechte oder die linke Herzhälfte stärker befallen ist. Der Vergleich der Abb. 4a und 4b macht doch sehr wahrscheinlich, dass die *Ungleichheit in der Embolisierung der beiden Herzhälften ein Faktor ist, der das Herz in erhöhtem Masse zu Rhythmusstörungen disponiert*.

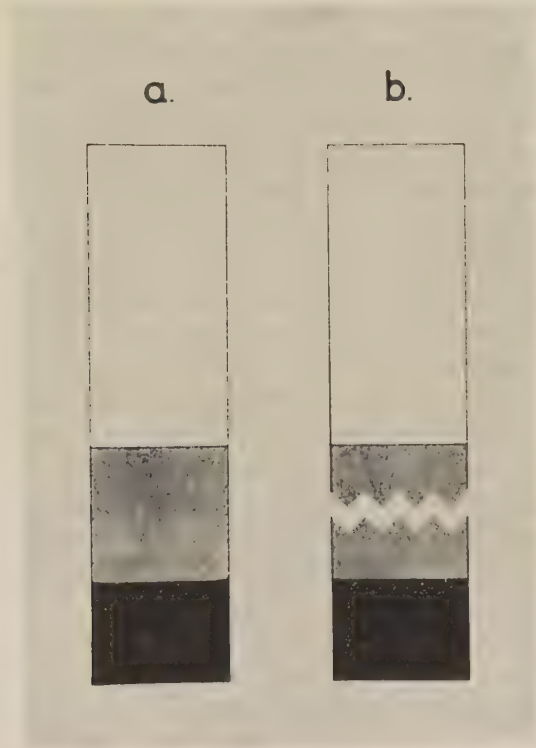


ABB. 4

Weisse Flächen = keinerlei Rhythmusstörungen (O);

Graue Flächen = gehäufte Arrhythmien (A);

Schwarze Flächen = Kammerflimmern (F).

a) 16 Tiere mit einer mittleren Embolisierungsdichte von 2050 pro Gramm Gesamt-herz.

b) Dieselben Tiere, aufgeteilt nach eher gleichmässigem Befall (oben) und stark verschiedenem Befall der beiden Herzhälften (unten).

⁽¹⁾ No. 24, 28, 36, 41, 47.

DISKUSSION

Es gibt bekanntlich verschiedene Methoden, mit denen man am Herzen Rhythmusstörungen hervorrufen kann, wie sie der Pharmakologe etwa zur Testierung von flimmer-widrigen Substanzen benötigt (Lit. vide *Tripod*). Die Adrenalininjektion stellt nur eine von vielen Möglichkeiten dar. Sie ist bekanntlich besonders dann wirksam, wenn das Herz gleichzeitig geschädigt wird. Bei gleichzeitiger Zufuhr von Chloroform, Cyclopropan und anderen Kohlenwasserstoffen z.B. treten Rhythmusstörungen sehr viel leichter auf (Lit. 6, 7, 8, 10 u.a.). In den vorliegenden Versuchen nun hat sich auch die multiple, diffuse Mikro-embolisierung des Coronargefäßsystems als geeignete schädigende Massnahme erwiesen. Ein damit vorgeschädigtes Herz kann durch Adrenalin leicht zu schwerer Arrhythmie gebracht werden. Dieses Verfahren eignet sich für Kaninchen, währenddem ja bekanntlich die Vorschädigung mit Chloroform zwar wohl bei Hund und Katze, nicht aber beim Kaninchen zur Adrenalinarrhythmie disponiert.

Die Vorschädigung durch die Embolisierung scheint nun aber die Arrhythmiebereitschaft besonders dann zu erhöhen, wenn sie die beiden Herzhälften in ungleicher Stärke trifft. Dieser Befund gilt ungeachtet der Tatsache, dass der mittlere Kügelchenbefall des Gesamtherzens im oberen Säulenabschnitt von Abb. 4b etwas kleiner (1900) und in untern etwas grösser (2400) ist als in 4a (2080). Die Rhythmusstörungen in „4b unten“, nämlich sind noch wesentlich häufiger als in der gesamthaft stärker befallenen Gruppe II der Tab. I; andererseits sind sie in „4b oben“, seltener als in der, gesamthaft weniger befallenen Gruppe III der Tab. I.

Die relativ kleine Versuchsserie erlaubt keine Aussage darüber, ob ein Mehrbefall der rechten Herzhälfte mehr zur Arrhythmie disponiert als ein Mehrbefall der linken. Im unteren Säulenabschnitt 4b war in 3 von 5 Fällen die rechte Herzhälfte stärker befallen. Dabei ist es 2 mal zu Arrhythmie und 1 mal zu Flimmern gekommen. In den übrigen 2 Fällen war der Linksbefall stärker. Beide Male ist es zu Flimmern gekommen. Es ist also durchaus denkbar, dass nicht so sehr die Wahl der Herzhälfte, sondern vielmehr die Tatsache eines Mehrbefalls einer Hälfte überhaupt das entscheidende Moment ist (vide Lit. 2).

Mann kann zur Zeit nicht absehen, ob überhaupt und — wenn ja — inwiefern eine Ungleichheit in der Schädigung der beiden Herzhälften klinisch für die Entstehung von schweren Arrhythmien einmal von Bedeutung sein könnte. Falls dieses Moment gelegentlich eine Rolle

spielt, dann wäre weiter zu erwägen, ob eventuell ein in Frage stehendes flimmer-widriges Pharmakon vorwiegend bei rechts- oder bei links-induzierten Arrhythmien wirksam ist. Dass das rechte und das linke Herz pharmakodynamisch verschiedene Angriffspunkte bieten können, ist ja von anderen Wirkstoffen (Veratrin, Lit. 3, 4 u.a.) bereits bekannt. Elektiv rechts oder links embolisierte Kaninchenherzen könnten für Fragen der elektiven antifibrillären Wirkung ein geeignetes Testobjekt darstellen.

Die Arbeit wurde auf Anregung und unter der Leitung von Prof. Dr. med. K. BUCHER ausgeführt.

ZUSAMMENFASSUNG

Das Herz von Kaninchen wird durch multiple diffuse Mikroembolisierung des Coronargefässystems in einen Zustand versetzt, in welchem es in hohem Masse zu Rhythmusstörungen neigt. Adrenalin führt in diesem Zustand leicht zu Arrhythmien. Dies gilt vor allem für die Fälle, in denen die rechte und die linke Herzhälfte *verschieden stark* befallen sind. Es wird auf die weiteren möglichen Konsequenzen einer ungleichen Schädigung des rechten und des linken Herzens hingewiesen (siehe auch Lit. 2).

SUMMARY

Multiple diffuse micro-emboli in the coronary system of the rabbit heart put the heart in such a condition that it shows a great tendency to rhythmic disturbances. In such states adrenaline easily causes arrhythmia, especially in those cases in which the right and left halves are afflicted to different degrees. The possible consequences of such unequal disturbances in the right and left hearts have been pointed out.

LITERATURVERZEICHNIS

1. — BUCHER, K. und HÜRLIMANN, A. *Helv. Physiol. Acta*, 1950, 8, 317.
2. — BUCHER, K. und SCHÄR, M. *Experientia*, 1952 (im Druck).
3. — DAWES, G. S. Abstr. Commun. XVIIth int. Physiol. Congr. Oxford, 1947.
4. — DAWES, G. S. *J. Pharmacol.*, 1947, 89, 325.
5. — EMMENEGGER, H., HÜRLIMANN, A. und BUCHER, K. *Helv. Physiol. Acta*, 1951, 9, 254.
6. — MELVILLE, K. I. *J. Pharmacol.*, 1948, 94, 136.

7. — MOE, G. K., MALTON, S. D., RENNICK, B. R. and FREYBURGER, W. A. *J. Pharmacol.*, 1948, 94, 319.
8. — ORTH, O. S. *Arch. int. Pharmacodyn.*, 1948, 78, 163.
9. — TRIPOD, J. *Arch. int. Pharmacodyn.*, 1951, 85, 121.
10. — WHITE, J. M. and NOLTENSMEYER, H. *Arch. int. Pharmacodyn.*, 1951, 88, 361.

The "*Archives*" publish original experimental papers in the domain of pharmacology and therapy in Dutch, English, French, German, Italian or Spanish.

Manuscripts must be typewritten. *Preliminary papers* must be mentioned in a footnote of the first page of the complete paper. A *summary* of the conclusions should close the paper. *References* to cited papers should appear in a list of references at the end of the article and not in footnotes. Bibliographies requires in the order given : name and initials of author, journal, year, volume, initial page.

Illustrations and *tables* should be restricted to the minimum necessary. The same data should not be duplicated in graphs and tables.

The author receives 50 *reprints*, a larger number may be ordered, while sending the manuscript or the proofs.

Manuscripts should be send to : Prof. Dr. C. Heymans, Pharmacologisch Instituut, 3, Albert Baertsoenkaai, Ghent (Belgium).

Four numbers of the Archives are issued per volume of about 500 pages.

The subscription price per volume is 450,- belgian francs, postage inclusive.

Previous volumes (1-87) : 450,- fr.

Subscriptions par volume should be send to the Secretary of the Editorial Board, 3, Albert Baertsoenkaai, Ghent (Belgium) or to any bookseller.

Das „Archiv“ veröffentlicht Originalarbeiten experimenteller Art in deutscher, englischer, französischer, italienischer, niederländischer oder spanischer Sprache.

Die *Manuskripte* müssen mit der Maschine geschrieben sein und in endgültiger Form abgeliefert werden. Wenn eine vorläufige Mitteilung erschienen war, muss dies als Fussnote auf der ersten Seite der ausführlichen Arbeit angemerkt werden.

Am Schluss jeder Arbeit muss eine kurze *Zusammenfassung* der Resultate erscheinen. *Literaturzitate* werden am Ende der Arbeit unter der Rubrik „Schrifttum“ zusammengefasst und nicht als Fussnoten auf jeder Seite abgedruckt. Jedes Literaturzitat umfasst in der hier angegebenen Reihenfolge : Namen und Vornamen (in Anfangsbuchstaben) des Verfassers, abgekürzter Titel der Zeitschrift, Jahr des Erscheinens, Band (im Manuskript zu unterstreichen) und Seite.

Die Zahl der *Abbildungen* (Kurven) und der *Tabellen* muss auf das unerlässliche Mindestmass eingeschränkt werden.

Dieselben Befunde dürfen nicht zweimal, d.h. sowohl in Form von Tabellen, als auch in Form von Kurven, veröffentlicht werden.

Die Autoren erhalten fünfzig *Sonderdrucke mit Umschlag gratis*; eine grössere Anzahl Sonderdrucke kann bei der Redaktion gelegentlich der Einsendung des Manuskriptes oder der Korrekturen angefordert werden.

Die Manuskripte sind zu senden an : Prof. Dr. C. Heymans, Pharmacologisch Instituut, 3, Albert Baertsoenkaai, Gent (Belgien).

Vier Hefte des Archives bilden einen Band von ungefähr 500 Druckseiten. Der Preis des Bandes beträgt, einschliesslich Versandspesen, 450 belg. Franken.

Frühere Bände (1-87) : 450,- fr.

Bestellungen per Band werden beim Sekretariat der Redaktion, 3, Albert Baertsoenkaai, Gent (Belgien) oder bei Buchhändlern angenommen.

Archives Internationales de Pharmacodynamie et de Thérapie, vol. XCIII, fasc. III-IV.

- XXIX. — K. VAN DONGEN AND H. LEUSINK, The action of opium-alkaloids and expectorants on the ciliary movements in the air passages, (10 fig.), p. 261.
- XXX. — V. CONARD, J. R. M. FRANCKSON, P. A. BASTENIE, J. KESTENS ET L. KOVACS, Étude critique du triangle d'hyperglycémie intraveineux chez l'homme normal et détermination d'un « coefficient d'assimilation glucidique », (1 fig.), p. 277.
- XXXI. — V. ERSPAMER, Pharmacological studies on enteramine (5-hydroxytryptamine), IX. Influence of sympathomimetic and sympatholytic drugs on the physiological and pharmacological actions of enteramine, (7 fig.), p. 293.
- XXXII. — H. VAN CAUWENBERGE, J. LECOMTE, P. FISCHER, M. VLIERS ET J. GOBLET, Produits d'oxydation de l'adrénaline et stimulation du cortex surrénalien, (1 graph.), p. 317.
- XXXIII. — DAVID I. MACHT, Influence of some narcotics and sedatives on blood coagulation, (2 graph.), p. 325.
- XXXIV. — E. PHILIPPOT ET M. J. DALLEMAGNE, A propos de l'action curarisante du butyl-scopolammonium (buscopan), (2 fig.), p. 337.
- XXXV. — THOMAS J. HALEY AND JAMES L. LEITCH, Cardio-vascular and respiratory effects of toluidine blue and related antiheparin dyes, (2 fig.), p. 341.
- XXXVI. — A. HOORENS ET A. PHILIPS, Actions de l'acétylcholine et de l'acétyl- β -méthylcholine sur la pupille du chat, p. 354.
- XXXVII. — M. SCHÄR, Zum Mechanismus der Herzrhythmusstörungen nach Adrenalin, (4 Abb.), p. 357.
- XXXVIII. — NIKŠA ALLEGRETTI, with the technical assistance of ĐURĐA URAIĆ-GRGURIĆ, Gamma-globulin concentration in normal and depancreatized rats subjected to formalin stress, p. 367.
- XXXIX. — S. NEUKOMM, L. PÉGUIRON, P. LERCH ET M. RICHARD, Répartition et fixation du synkavit hydrosoluble marqué par P^{32} dans les organes du rat adulte, (6 fig.), p. 373.
- XL. — G. PEETERS, R. COUSSENS AND G. SIERENS, On the influence of insulin and glycerol on the metabolism of the perfused isolated cow's mammary gland, (7 fig.), p. 385.
- XLI. — E. DEUTSCH, K. H. SPITZY UND K. WOHLRAB, Ueber die Beeinflussung der Magentemperatur durch verschiedene Pharmaka, II. Mitteilung. Der Einfluss gefässerweiternder Substanzen mit verschiedenem Angriffspunkt, (6 Abb.), p. 400.
- XLII. — P. BENIGNO E T. BERTI, Azione antibatterica del CTAB sull'*e.coli*: Influenza del breve contatto, (1 fig.), p. 412.
- XLIII. — F. W. SCHUELER, The statistical nature of the intramolecular distance factor of the muscarinic moiety, (4 fig.), p. 417.
- XLIV. — E. GELLHORN AND L. A. FRENCH, Carbon dioxide and cortical spike frequency, p. 427.
- XLV. — E. GELLHORN, The hypothalamic-cortical system in barbiturate anesthesia (3 fig.), p. 434.
- XLVI. — J. H. BOUCKAERT, W. OYAERT, G. PEETERS AND G. SIERENS, Uptake of plasma amino acids by the perfused isolated cow's udder, p. 443.
- XLVII. — JOHN R. LEWIS, Comparative study of phenacetin, thymacetin and an isomer, 4-ethoxy-2-isopropyl-5-methylacetanilide, p. 450.
- XLVIII. — R. COUSSENS AND L. MASSART, The influence of aetylammonium-bromide on the activity of dinitrophenol, p. 456.
- XLIX. — WILLIAM D. GRAY, RONALD T. HILL AND HENRY E. ZANGENBERG, A simple device for the measurement of heart rate in the Langendorff and open chest preparations, (3 fig.), p. 461.
- L. — P. BENIGNO E T. BERTI, Influenza della terramicina su caratteristiche di sviluppo dell'*e.coli*, (6 fig.), p. 466.
- LI — Table des auteurs, p. 477.
- LII. — Table des matières, p. 482.

